

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-118372

(43)Date of publication of application : 05.06.1986

(51)Int.Cl.

C07D239/56

(21)Application number : 59-237859

(71)Applicant : NIPPON MEKTRON LTD

(22)Date of filing : 12.11.1984

(72)Inventor : INOUE YOSHIO

IWA RIICHI

TATSU HARUMI

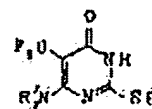
## (54) NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION

### (57)Abstract:

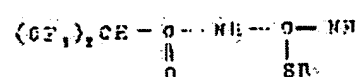
NEW MATERIAL: The 2-alkylthio-5-trifluoromethyl-6-disubstituted amino-3,4-di hydro-4 (3H) oxypyrimidine of formula I (R is alkyl; NR<sub>2</sub>' is secondary amine residue).

USE: Pharmaceutical having physiological activity, and chemical intermediate.

PREPARATION: The pyrimidine derivative of formula I can be prepared by reacting N-[(2-trifluoromethyl)-3,3,3-trifluoropropanoyl]-S-alkyliso-thiourea of formula II with a secondary amine.



I



II

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-118372

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>  
C 07 D 239/56

識別記号 庁内整理番号  
7166-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)6月5日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全4頁)

⑮ 発明の名称 新規ピリミジン誘導体およびその製造法

⑯ 特 願 昭59-237859

⑰ 出 願 昭59(1984)11月12日

⑱ 発 明 者 井 上 義 雄 平塚市北金目259番地  
⑲ 発 明 者 岩 理 一 藤沢市鶴沼橋2の12の12  
⑲ 発 明 者 遠 春 美 日立市弁天町3の3の24  
⑳ 出 願 人 日本メクトロン株式会 東京都港区芝大門1丁目12番15号  
社  
㉑ 代 理 人 弁理士 吉田 俊夫

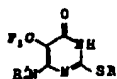
明 細 書

1 発明の名称

新規ピリミジン誘導体およびその製造法

2 特許請求の範囲

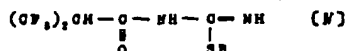
1. 一般式



(B)

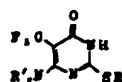
(ここで、Rはアルキル基であり、NR'は2級アミン誘導体である)で表わされる2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソピリミジンの製造法。

2. 一般式



(N)

(ここで、Rはアルキル基である)で表わされるN-[(2-トリフルオロメチル)-3,3,3-トリフルオロプロパノイル]-2-アルキルイソチオ尿素に2級アミンを反応させることを特徴とする一般式



(B)

(ここで、Rはアルキル基であり、NR'は2級アミン誘導体である)で表わされる2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソピリミジンの製造法。

3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、新規ピリミジン誘導体およびその製造法に関する。更に詳しくは、新規な2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソピリミジンおよびその製造法に関する。

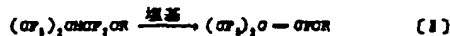
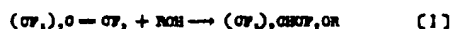
(従来の技術)

ある種の含フッ素有機化合物が、フッ素原子周囲の性質、即ち電気陰性度が最も大きく、かつ原子半径が水素に次いで小さいという性質に起因すると思われる特異な生理活性を示すことから最

近特に注目されている。

ところで、含フッ素炭素化合物の重要な原料の一つであるヘキサフルオロプロペン製造時の副生物であるオクタフルオロイソブタンは、毒性が強いばかりではなく、その有効な利用方法が見出されないため、その廃棄処分にも困っているのが現状である。

本出願人は先に、オクタフルオロイソブタンがその毒性故にそのままの形で保存されず、一般に低級アルコール、例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノールなどのアルコール付加物の形で保存されていることを積極的に利用し、このアルコール付加物〔I〕自体を出発原料として、あるいは好ましくはアルコール付加物を塩基と接触させることにより容易に得られるその脱フッ化水素物〔II〕を出発原料として、いくつかの有用な新規ピリミジン誘導体を得ることに成功した。



#### 〔発明の課題および構成〕

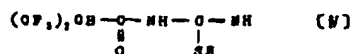
本発明者らは、ヘキサフルオロイソブタンまたはそのアルコール付加物の新たな用途を求めて更に検討の結果、新たなピリミジン誘導体を合成することに成功した。

従つて、本発明は新規ピリミジン誘導体に係り、この新規ピリミジン誘導体は、一般式



(ここで、Rはアルキル基であり、NR<sub>1</sub>は2級アミン基である)で表わされる2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソピリミジンよりなる。

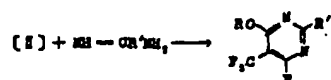
本発明はまた、かかる新規ピリミジン誘導体の製造法に係り、新規ピリミジン誘導体の製造は、一般式



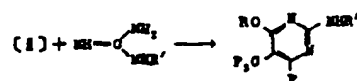
#### 特開昭61-118372(2)

得られたいくつかの新規ピリミジン誘導体の例は、次の如くである。

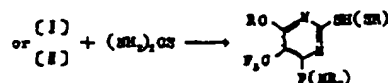
(特開昭59-104,364号公報)



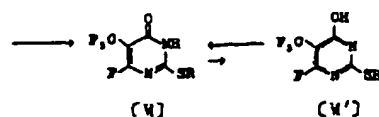
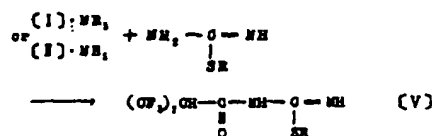
(特開昭59-104,366号公報)



(特開昭59-104,368号公報)



(特開昭59-40042~3号)



(ここで、Rはアルキル基である)で表わされる5-[(2-トリフルオロメチル)-3,3,3-トリフルオロプロパノイル]-5-アルキルイソチオ尿素に2級アミンを反応させることにより行われる。

この製造法における出発物質となるイソチオ尿素誘導体〔V〕は、前述の如く〔I〕または〔II〕の化合物の第3アミン付加塩にS-置換水素置換イソチオ尿素を、非プロトン性極性溶媒の存在下で反応させることにより得られる。この反応生成物〔V〕を、塩基性触媒、例えば第3アミン、トリ置換ホスフィン、トリ置換ヒ素などの存在下で、非プロトン性極性溶媒中で反応させると、2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-フルオロ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキソピリミジン〔V〕またはその互変異性体〔V'〕を一般に混合物の形で与えるが、第3アミンなどの塩基性触媒に代えてジアルキルアミンなどの2級アミンを用いると、例えばジアルキルアミンは閉環反応時に6-ジアルキルアミノ基として導入され、新規ピリミジン

誘導体〔E〕が反応生成物として得られる。

この反応生成物〔E〕は、配位化合物〔V〕の6-フルオロ基をジアルキルアミノ基に置換させた形であるので、〔V〕に第3アミンなどの塩基性触媒の存在下でジアルキルアミンを反応させることを試みたが、この反応では〔E〕を得ることができなかった。

イソチオ尿素誘導体と2級アミンとの反応は、2級アミンとして例えばジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、ノ-メチルアミン、ジフェニルアミン、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピロ-ル、ピロリジン、イミダゾ-ルなどを、反応触媒を兼ねて約2～10倍当量用いて行われる。従つて、得られる反応生成物の6-ジ置換アミノ基は、2級アミンが上記例の現状2級アミン、複素環イミンの如く環状基を形成している場合には、N原子の結合としてはジ置換されているが、置換基としては1個である。

反応は、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホ

ることができる。

#### 【実施例】

次に、実施例について本発明を説明する。なお、参考例は、出発物質として用いられるイソチオ尿素誘導体の製造法を示すものである。

#### 参考例

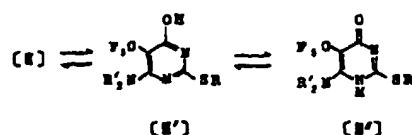
オキサフルオロイソブチルメチルエ-ナル232g(0.1モル)を約100gのジメチルホルムアミド中に溶解させ、この溶液を水中で冷却しながら、トリエチルアミン20.2g(0.2モル)をこれに滴下し、滴下終了後1時間の間に0℃から室温迄温度を上昇させた。

これとは別に、チオ尿素9.12g(0.12モル)を約100gのジメチルホルムアミド中に溶解し、この溶液にヨウ化メチル21.3g(0.15モル)を加え、80℃で3時間反応させる。

このチオ尿素-ヨウ化メチル反応液を前記トリエチルアミン付加塩反応液中に滴下し、そのまま室温に3時間放置した。反応混合物を水中に注ぎ、沈殿した反応生成物をろ別し、乾燥した。次式に

キシド、スルホランなどの溶媒中、約-10～+40℃の温度で行われる。

反応生成物たる2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキサピリミジン〔E〕は、前記一般式〔E〕で表わされるが、次のような互変異性体としても存在し得る。



#### 【発明の効果】

2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキサピリミジンが、N-(2-トリフルオロメチル)-3,3,3-トリフルオロプロペノ-ル]-3-アルキルイソチオ尿素に2級アミンを反応させることにより、初めて得られた。この新規ピリミジン誘導体は、その特異な生理活性を利用する用途あるいは化学的中間体などとして有効に利用す

示される構造式を有すると考えられるイソチオ尿素誘導体が、198.3g(収率74%)得られた。



融点：117.5～118.5℃

マス・スペクトル： $m/e$ —268 ( $M^+$ )

$^1\text{H-NMR}$ ： $\delta$ —2.43( $\text{OH}_2$ )  
4.03(sept. J—7.9 Hz)  
3.15  
9.48(br) (NH)

#### 実施例1～2

参考例で得られたイソチオ尿素誘導体268gに対して4当量のジプロピルアミン40.4g(実施例1)またはピペリジン34.0g(実施例2)を加え、ジメチルホルムアミド500cc中室温下に4時間反応させた後、反応混合物を水中に注ぎ、析出した固体をろ別し、水洗、乾燥した。これを、クロロホルムから再結晶し、それぞれ91%の収率で得られた2-アルキルチオ-5-トリフルオロメチル-6-ジ置換アミノ-3,4-ジヒドロ-4(3H)オキサピリミジンは、次のような特徴値を有して

特開昭61-118372(4)

いる。

実施例	融点(℃)	液	
		$\eta_{sp}/c$ (0.5%)	質量パーセント
1	164~165	-22.2	309
2	188~189	-22.1	293

代理人

弁護士 吉田 俊 夫